

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК 616-001.8-001.18-085-053.31

DOI: 10.24061/2413-4260. XV.4.58.2025.4

Мавропуло Т. К., Соломенко М. В.

Дніпровський державний медичний університет
(м.Дніпро, Україна)

НАСЛІДКИ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ
ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО
ВІКУ, ЯКИМ ПРОВОДИЛАСЯ ЛІКУВАЛЬНА
ГІПОТЕРМІЯ В ПІСЛЯСФІКТИЧНОМУ
ПЕРІОДІ

Резюме.

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія середнього та важкого ступеня, незалежно від проведення лікувальної гіпотермії, становить значний ризик затримки неврологічного розвитку у дітей раннього віку. Для немовлят, які підлягали проведенню лікувальної гіпотермії, критично важливим є досконалий довготривалий нагляд. Раннє виявлення затримки розвитку у дітей є важливим для своєчасного втручання. Формальні оцінки розвитку, такі як шкала Бейлі для дітей раннього віку, вважаються золотим стандартом, але такі оцінки є трудомісткими, дорогими та вимагають фізичної присутності дитини та опікунів. Альтернативою є використання скринінгових тестів, щоб визначити, хто потребуватиме подальшого обстеження. Опитувальник віку та стадії розвитку (ASQ-3) – є поширеним інструментом оцінки розвитку з високою специфічністю та позитивною прогностичною цінністю при виявленні затримки. Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQOL-97) – багатовимірний опитувальник якості життя для дітей раннього віку (від 2 місяців до 5 років), який пройшов валідацію та використовується у педіатричних дослідженнях, він оцінює не тільки фізичні симптоми, але й поведінкові, емоційні аспекти та вплив на батьків.

Метою дослідження була оцінка нейророзвитку (за допомогою скринінгових шкал) дітей другого року життя без несприятливих наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, яким проводилася системна неапаратна лікувальна гіпотермія у післясфактичному періоді.

Матеріали та методи дослідження. У дослідження були включені 18 дітей після лікувальної гіпотермії. Контрольну групу становили 22 дитини відповідного віку, які не мали ознак асфіксії при народженні. Оцінювання за шкалою ASQ-3 проводилося за допомогою анкет, класифікуючи розвиток як нормальний (біла зона) або затримку (сіра/чорна зона) за п'ятьма доменами (комунікація, велика моторика, дрібна моторика, вирішення проблем та особистісно-соціальний) на основі оцінки батьків. Якість життя дітей раннього віку оцінювали за допомогою опитувальника ITQOL-97 (Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire, 1997), адаптованого для використання в популяції дітей віком від 2 місяців до 5 років. Опитувальник заповнювався батьками/офіційними опікунами у присутності дослідника. Дані аналізували за кожним доменом окремо (середнє значення доменів).

Дослідження проводилося в рамках НДР кафедри педіатрії 3 та неонатології «Підходи до діагностики та лікування хвороб дитячого віку з позиції безпеки пацієнта», № держреєстрації – 0121U114304. Дослідження схвалене комісією з етики Дніпровського державного медичного університету.

Результати та обговорення. Достовірні відмінності між основною та контрольною групою щодо результатів використання опитувальника ASQ-3 не визначались (підрахунок критерія Фішера, $p > 0,05$), хоча слід зазначити тенденцію до збільшення частоти затримки сфер дрібної моторики, вирішення проблем (адаптивність) та особистісно-соціального розвитку у дітей після лікувальної гіпотермії. Серед дітей, яким проводилася лікувальна гіпотермія, 38,9% мали відхилення від нормальних показників білої зони, а 5,6% демонстрували затримку розвитку у сфері дрібної моторики та особистісно-соціального розвитку («чорна зона»).

Достовірні відмінності ($p < 0,05$) між основною та контрольною групою за шкалою ITQOL-97 визначались в наступних сферах: фізичні здібності та рухова активність, ріст і розвиток, загальна поведінка, вплив захворювання на емоційний стан та часові ресурси батьків.

Опитувальник ITQOL-97 фіксує суб'єктивне батьківське сприйняття здоров'я та вплив хвороби на сім'ю, а отже може бути більш чутливим до прихованих або функціональних проблем (втомлюваність при іграх, харчові труднощі, зміни поведінки), які не завжди призводять до зниження бальних показників у структурованих моторно-когнітивних тестах.

Висновки. Наші результати підтверджують існуючу концепцію: хоча системна неапаратна терапевтична гіпотермія зменшує частоту тяжких неврологічних наслідків у ранньому віці, у частини дітей зберігаються функціональні труднощі, які ймовірно краще виявляються за допомогою комплексного підходу – поєднання скринінгових тестів і оцінки якості життя. Приблизно у третини новонароджених (38,9%) спостерігалися затримки розвитку, що підкреслює необхідність структурованого спостереження та заходів реабілітації.

Ключові слова: гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; лікувальна гіпотермія; довготермінові наслідки; розвиток; скринінгові шкали; новонароджені; діти.

Вступ

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) середнього та важкого ступеня, незалежно від проведення лікувальної гіпотермії (ЛГ) становить значний ризик

затримки неврологічного розвитку у дітей раннього віку [1, 2]. Проте кілька досліджень (із довготривалим спостереженням дітей) свідчать, що попри проведення лікувальної гіпотермії у дітей з ГІЕ залишається під-

вищеним ризик когнітивних порушень, труднощів із увагою/виконавчими функціями, ризик проблем з навчанням і психічних розладів; у частини дітей виявляються «потаємні» неврологічні дефіцити навіть при відсутності грубих моторних порушень в перші два роки життя [3].

В огляді Chawla D. (2024) представлена суперечлива інформація щодо ефективності системної неапаратної лікувальної гіпотермії. Об'єднані оцінки показали зниження смертності від усіх причин у новонароджених, дітей 18-24 місяців та 5-10 років. Було відзначено значне зниження частоти інвалідності у віці 18-24 місяців та у віці 5-10 років. Новонароджені, які отримували ЛГ, також мали значно нижчий ризик дитячого церебрального паралічу у віці 18-24 місяців та пізніше в дитинстві. Однак, у цих об'єднаних оцінках прихована значна варіабельність результатів, що отримані в дослідженнях, проведених у різних закладах. Дослідження, проведені в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, не довели зниження частоти смерті або інвалідності після лікувальної гіпотермії [4]. Ці дослідження були дуже неоднорідними з точки зору методу охолодження, інструментів для оцінки результатів розвитку. Хоча деякі публікації представляють достатню кількість доказів в країнах з низьким та середнім рівнем доходів на користь ЛГ для зниження смертності та покращення нейророзвиткових результатів, проте мало вивченими залишаються нейророзвиткові результати у дітей без несприятливих наслідків ГІЕ [5]. У країнах з низьким і середнім рівнем доходів критично важливим є довготривале спостереження дітей, оскільки якість забезпечення ЛГ (наявність сервоконтролю, точність підтримки температури) може варіювати й впливати на віддалені результати [6].

Раннє виявлення затримки розвитку у дітей є важливим для своєчасного втручання. Формальні оцінки розвитку, такі як шкала Бейлі, для немовлят та дітей ясельного віку вважаються золотим стандартом. Ці оцінки є трудомісткими, дорогими та вимагають фізичної присутності дитини та опікунів, тому можуть бути неможливими в умовах обмежених ресурсів або в умовах війни [7].

Альтернативою є використання скринінгових тестів для визначення тих дітей, хто потребуватиме поглибленого обстеження. Поширеним інструментом скринінгу є опитувальник віку та етапів розвитку (ASQ), анкета, яку заповнюють батьки дітей до 4-х років. Анкета складається з питань щодо комунікації (мова), великої моторики, дрібної моторики, вирішення проблем (когнітивних) та особистісно-адаптивних навичок. Переваги ASQ полягають у тому, що цей тест вимагає менше часу на проведення (10-15 хвилин), є відносно недорогим та допомагає встановити відчуття батьківської участі [7]. Опитувальник ASQ-3 має достатню специфічність (93%) та позитивну прогностичну цінність (92%) у виявленні затримки розвитку [8].

Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQOL-97) – багатовимірний опитувальник якості життя для дітей раннього віку (від 2 місяців до 5 років), який заповнюється батьками/опікунами і містить

декілька шкал, які оцінюють фізичний стан, поведінку, неврологічний розвиток, емоційний стан дитини та вплив на сім'ю/батьків (це важливо, бо ГІЕ має вплив і на функціональний стан дитини, і на сім'ю). Інструмент пройшов валідацію та широко використовується у педіатричних дослідженнях. ITQOL має підтверджену надійність і у спеціальних когортах (наприклад, у немовлят з ризиком моторних порушень). ITQOL дозволяє виявити проблеми, які не завжди виявляються в «спеціальних розвиткових тестах» тестах (наприклад, емоційний стан дитини, втому батьків, соціальна адаптація), що важливо для планування реабілітації та сімейної підтримки. ITQOL-97 базується на принципах протоколів вимірювання медико-соціальних результатів (PRO, Patient-Reported Outcomes) і є валідним інструментом для оцінки впливу захворювання та лікування на повсякденне функціонування дитини та сімейну динаміку [9].

Метою дослідження була оцінка нейророзвитку (за допомогою скринінгових шкал) дітей другого року життя без несприятливих наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, яким проводилася системна неапаратна лікувальна гіпотермія у після асфіктичному періоді.

Матеріали та методи досліджень

Робота виконана на базі центру катamnестичного спостереження КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпровської обласної ради. Дослідження проводилося в рамках НДР кафедри педіатрії 3 та неонатології «Підходи до діагностики та лікування хвороб дитячого віку з позиції безпеки пацієнта», № держресстрації – 0121U114304. Дослідження схвалене комісією з етики Дніпровського державного медичного університету.

У дослідження були включені 18 дітей, яким впродовж 2022-2023 років проводилася системна гіпотермія з використанням неапаратних засобів охолодження. Критерієм включення було проведення ЛГ після народження відповідно до показань (гестаційний вік ≥ 35 тижнів; ознаки перинатальної депресії (оцінка за шкалою Апгар (ОША) < 6 на 10-й хвилині життя або проведення первинної реанімації протягом не менше 10-хвилин); помірна або важка гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (за даними модифікованої шкали Sarnat), наявна у віці 1-6 годин). Критеріями виключення були: гестаційний вік менше 35 тижнів, діагностовані вроджені вади розвитку, генетичні дефекти, прогресуюча вентрикуломегалія обструктивного характеру, перенесені нейроінфекції, гемолітична хвороба новонародженого. Інформація щодо неонатального періоду була отримана на підставі аналізу медичної документації.

Діти знаходились під спостереженням лікаря-педіатра катamnестичного кабінету, мали повторні огляди невролога та повторне ультразвукове обстеження мозку. Критерієм довгострокових тяжких несприятливих наслідків ГІЕ вважались смерть дитини, наявність деструктивних ішемічних уражень мозку, дитячого церебрального параліча.

У контрольну групу були включені 22 дитини відповідного віку, які не мали ознак асфіксії при народженні та вважались соматично та неврологічно здоровими на момент обстеження.

Батьки дітей, включених в групи, підписували інформовану згоду для надання дозволу на участь дітей у дослідженні та обробку персональних даних своєї дитини.

Подальший розвиток дітей оцінювався за допомогою шкали Ages & Stages Questionnaires® (ASQ) (<https://www.broomfieldpediatrics.com/ages-stages-questionnaires/>). Оцінювання ASQ-3 проводилося за допомогою анкет, які оцінювали розвиток як нормальний (біла зона) або затримка (сіра/чорна зона) за п'ятьма доменами (комунікація, велика моторика, дрібна моторика, вирішення проблем та особистісно-соціальний розвиток) на основі оцінки батьків. Батьки відповідали «Так» / «Іноді» / «Ні» (оцінка – 10/5/0 балів відповідно). Оцінка проводилася за допомогою таблиці вікових версій. Підрахунок балів проводився по кожному домену; сумарні бали співставлялись із віковими порогоми. Оцінка в межах білої зони означала норму та необхідність продовжувати спостереження, сіра зона (зона спостереження) означала необхідність додаткового спостереження, консультацій, легких інтервенцій, а чорна зона (зона явної затримки) – направлення на детальне обстеження та необхідність більш серйозних втручань.

Якість життя дітей раннього віку оцінювали за допомогою опитувальника ITQOL-97 (Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire, 1997), адаптованого для використання у популяції дітей віком від 2 місяців до 5 років. Опитувальник заповнювався батьками/офіційними опікунами у присутності дослідника. Опитувальник включає питання, згруповані у 9 субшкал (загальний стан здоров'я, фізичне функціонування та рухова активність, ріст і розвиток, больовий синдром і дискомфорт, емоційна реактивність, загальна поведінка, соціальна взаємодія, батьківське сприйняття здоров'я дитини, вплив захворювання на емоційний стан та часові ресурси батьків). Кожна відповідь мала фіксоване чис-

лове значення, що уніфікувалось у шкалу 0-100 балів. Дані аналізували за кожним доменом окремо.

Отримані дані були представлені у вигляді медіани та міжквартильного діапазону (25^й-75^й перцентилі) для неперервних змінних, кількості та відсоток від загальної кількості для категоріальних змінних. Статистична обробка результатів проводилася з використанням методів оцінки ефекту при альтернативній формі результату реакції (точний критерій Фішера, двосторонній), оцінки відмінностей між двома незалежними вибірками за рівнем будь-якої ознаки, вимірної кількісно, між малими вибірками (критерій Манна-Уїтні). Для всіх видів аналізу критичне значення рівня значущості (р) приймалося < 0,05.

Результати та обговорення

До основної групи увійшли 18 дітей (8 дівчаток та 10 хлопчиків). Вік обстежених дітей становив 13,5 (11,0-15,0) місяців. Гестаційний вік при народженні становив 40,0 (39,0-40,0) тижнів, маса при народженні – 3575 (3140-3920) г. Оцінка за шкалою Апгар через 1 хвилину становила 2 (2-2) бали, на п'ятій хвилині – 3 (3-5) бали. Оцінка за шкалою MODE (оцінка ступеня постасфіктичної поліорганної дисфункції, яка включала характеристику стану неврологічної, серцево-судинної, дихальної, шлунково-кишкової, ниркової системи, гематологічні показники, оцінку нейровізуалізації та електроенцефалографії) в групі спостереження становила – 2 (1-3) бали (інтерпретація сумарного балу: 0-2 бали – мінімальна або відсутня мультисистемна дисфункція, 3-6 балів – помірна дисфункція). Три дитини мали ознаки помірної вентрикуломегалії при динамічному нейросонографічному обстеженні. Результати оцінювання за шкалою ASQ-3 представлені в таблиці 1. В зв'язку з тим, що бальна оцінка показників відрізнялась в різних вікових групах, результати представлені у вигляді зон ризику: біла зона – нормальний розвиток, сіра зона – ризик затримки розвитку, чорна зона – затримка розвитку.

Таблиця 1

Результати оцінювання за шкалою ASQ-3 (діти, яким проводилась лікувальна гіпотермія)

Сфери розвитку	Оцінка розвитку		
	«Біла зона» (n/%)	«Сіра зона» (n/%)	«Чорна зона» (n/%)
Комунікативні навички	14 / 77,8	4 / 22,2	
Груба моторика	16 / 88,9	2 / 11,1	
Дрібна моторика	14 / 77,8	3 / 16,7	1 / 5,6
Вирішення проблем (адаптивність)	11 / 61,1	7 / 38,9	
Особистісно-соціальний розвиток	12 / 66,7	5 / 33,3	1 / 5,6

Серед дітей, яким проводилась лікувальна гіпотермія, 38,9% мали відхилення від нормальних показників білої зони, а 5,6% демонстрували затримку розвитку у сфері дрібної моторики та особистісно-соціального розвитку («чорна зона»). Слід зазначити, що саме такі результати («чорна зона») демонструвала дитина з помірною вентрикуломегалією. Існують дані, що навіть при відсутності явних грубих уражень, субклінічні зміни білої речовини чи вентрикулярні зміни можуть асоціюватися з підвищенням

ризиком когнітивних/поведінкових проблем у старшому віці, отже рання ідентифікація таких дітей важлива для планування подальших реабілітаційних втручань [9].

До контрольної групи увійшли 22 доношених дитини (12 дівчаток та 10 хлопчиків), які не мали ознак асфіксії при народженні і були своєчасно виписані з пологового будинку. Вік обстежених дітей становив 14,0 (11,0-15,0) місяців. Результати оцінювання за шкалою ASQ-3 представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати оцінювання за шкалою ASQ-3 (контрольна група)

Сфери розвитку	Оцінка розвитку		
	«Біла зона» (n/%)	«Сіра зона» (n/%)	«Чорна зона» (n/%)
Комунікативні навички	20 / 90,9	2 / 9,1	-
Груба моторика	21 / 95,5	1 / 4,5	-
Дрібна моторика	18 / 81,8	4 / 18,2	-
Вирішення проблем (адаптивність)	18 / 81,8	4 / 18,2	-
Особистісно-соціальний розвиток	19 / 86,4	3 / 13,6	-

Достовірні відмінності між основною та контрольною групою не визначались (підррахунок критерія Фішера, $p > 0,05$), хоча слід зазначити тенденцію до збільшення частоти затримки сфер дрібної моторики,

вирішення проблем (адаптивність) та особистісно-соціального розвитку у дітей після лікувальної гіпотермії.

Результати оцінювання дітей основної та контрольної груп за шкалою ITQOL-97 представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Результати оцінювання дітей основної та контрольної груп за шкалою ITQOL

Субшкали	Діти після ЛГ (n=18)	Контрольна група (n=22)	Значення p (підррахунок критерію Манна-Уїтні)	Нормальні показники для дітей у віці 2-71 міс. (25 ^а -75 ^а перцентилі)*
Фізичні здібності та рухова активність	68,8 (62,5-72,2)	84,3 (75,0-88,9)	0,034	94,8-100
Ріст і розвиток	68,9 (61,1-75,0)	92,1 (88,6-93,2)	0,001	87,5-100
Больовий синдром і дискомфорт	77,8 (75,0-80,6)	79,8 (75,0-84,1)	0,827	68,9-100
Темперамент та настрої	69,7 (53,1-80,7)	83,0 (75,0-86,4)	0,068	69,4-86,1
Загальна поведінка	53,6 (39,3-67,9)	95,9 (78,2-100)	0,001	52,1-81,3
Соціальна взаємодія	58,3 (50,0-71,4)	78,8 (58,3-83,3)	0,105	63,3-81,7
Батьківське сприйняття здоров'я дитини	75,0 (52,7-85,7)	88,6 (77,2-97,5)	0,076	61,4-84,1
Вплив захворювання на емоційний стан та часові ресурси батьків	51,4 (47,2-64,3)	84,1 (65,9-86,4)	0,007	67,9-96,4

Примітка. * – U. S. Based norms: the infant toddler quality of life questionnaire (ITQOL-97) © 2017 (healthactchq.com).

Достовірні відмінності ($p < 0,05$) між основною та контрольною групою за шкалою ITQOL-97 визначались в декількох сферах. Батьки дітей після ГІЕ повідомили, що їхні діти мають гіршу якість життя, пов'язану зі здоров'ям, ніж діти в групі здорових дітей за 4 субшкалами: фізичні здібності та рухова активність, ріст і розвиток, загальна поведінка, вплив захворювання на емоційний стан та часові ресурси батьків.

Всі субшкали у дітей після ЛГ мали значення нижчі від меж нормативного міжквартильного інтервалу для здорових дітей того ж віку (за даними ITQOL-97, HealthActCHQ, 2017). Найбільш виражене відхилення фіксувалося у сферах: фізичні здібності та рухова активність (62,5-72,2 проти 94,8-100); ріст і розвиток (61,1-75,0 проти 87,5-100); загальна поведінка (39,3-67,9 проти 52,1-81,3). Навіть верхні межі міжквартильного інтервалу у групі після ЛГ не досягають середніх нормативних значень, це може вказувати на системне зниження показників якості життя, яке виходить за межі випадкових коливань. Діти контрольної групи мали показники, які близькі до вікової норми у більшості субшкал, що свідчить про адекватну валідність групи.

Обговорення результатів

Загальновідомим є факт, що катамнестичне спостереження дітей з ГІЕ після ЛГ не має обмежуватись

випискою чи першими місяцями життя. Найбільш релевантними є результати, отримані на другому році життя, а також у шкільному віці [11, 12]. Згідно дослідження Chawla D. (2024), пріоритетом оцінки розвитку у дітей з ГІЕ в цьому віці є саме домени моторики та рухових навичок, росту та розвитку, мовлення та уваги, поведінки та емоційних реакцій, що є важливим не тільки для аналізу, але й для реабілітаційних потреб [4]. Як вже зазначалось, переваги ASQ полягають у тому, що цей опитувальник вимагає менше часу на проведення (10-15 хвилин), є відносно недорогим та допомагає встановити відчуття батьківської участі [7].

У популяції, яку ми досліджували (18 дітей у основній групі, 22 дитини в групі контролю), не було виявлено статистично значущої різниці у частоті загальної затримки розвитку за ASQ-3; водночас відзначено тенденцію до більшої частоти відхилень у сферах дрібної моторики, адаптивності та особистісно-соціального розвитку в дітей після ЛГ. Отримані результати узгоджуються з існуючими даними щодо впливу ЛГ. Лікувальна гіпотермія значно зменшує ризик смерті та тяжкої інвалідизації в перші 18-24 місяці життя порівняно зі стандартною терапією, проте навіть після неї значна частина дітей залишається в групі підвищеного ризику прихованих або відстрочених дефіцитів (когнітивних, поведінкових або дрібно-моторних) [13].

В одній із останніх публікацій (Morishetty A. et al., 2025) представлено дослідження частоти нейророзвиткових порушень у дітей з ГІЕ після ЛГ. Серед 26 респондентів опитувальника ASQ-3 17 (65%) мали нормальний розвиток, 9 (35%) демонстрували затримку, найчастіше в особистісно-соціальній сфері, комунікації, вирішенні проблем, а також дрібної та великої моторики [2]. Це співпало з нашими даними – серед дітей, які мали ЛГ в анамнезі, 38,9% демонстрували затримки розвитку, що торкалось насамперед сфер особистісно-соціального розвитку та дрібної моторики.

Оцінка якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, що доповнює клінічні показники, стала важливим інструментом визначення результатів у клінічних дослідженнях і довела необхідність застосування в медичній практиці. Попередні дослідження свідчать про те, що ITQOL має прийнятну надійність у вибірці дітей, які потребують інтенсивної терапії новонароджених, та вибірці здорових однолітків, народжених протягом того ж періоду часу [14].

Згідно з результатами нашого дослідження, за показниками ITQOL-97 батьки дітей після ГІЕ/ЛГ повідомляли про статистично достовірно гіршу, порівняно зі здоровими дітьми, якість життя у низці доменів (фізичні здібності, ріст і розвиток, загальна поведінка, емоційний/часовий вплив на батьків). Чому тест ITQOL виявив статистично значущу різницю, а ASQ-3 не виявив? Тест ITQOL-97 фіксує суб'єктивне батьківське сприйняття здоров'я та вплив хвороби на сім'ю, а отже може бути більш чутливим до прихованих або функціональних проблем (втомлюваність при іграх, зміни поведінки), які не завжди призводять до зниження бальних показників у структурованих моторно-когнітивних тестах. Різниця у доменах ITQOL (фізична активність, ріст/розвиток, загальна поведінка, батьківський вплив) може свідчити про те, що батьки помічають реальні щоденні труднощі, які поки що не сформували виражених дефіцитів у тестах ASQ. Ряд досліджень демонстрували, що ASQ достовірно виявляє грубі та помірні відхилення розвитку, але має обмежену чутливість для тонких когнітивних або виконавчих порушень [15]. Це частково пояснює виявлену різницю без статистичної значущості на малій вибірці.

Отже, комбінований підхід (ASQ сумісно з ITQOL та проведенням поглибленого коінічного обстеження у підозрілих випадках) є більш раціональним. Проведене дослідження мало ряд обмежень, а саме: малий об'єм вибірки (відсутність статистично значущих відмінностей за ASQ може бути наслідком обмеженої потужності), вік

обстеження (недостатній для виявлення деяких вищих когнітивних і виконавчих порушень, які часто проявляються пізніше в 3-6 років). Для остаточних висновків та практичних рекомендацій необхідні більші проспективні когортні та триваліший період спостереження.

Висновок

Наші результати підтверджують існуючу проблему. Хоча системна неапаратна терапевтична гіпотермія зменшує частоту тяжких неврологічних наслідків у ранньому віці, у частини дітей зберігаються функціональні труднощі, які ймовірно краще виявляються за допомогою комплексного підходу – поєднання скринінгових тестів і оцінки якості життя. Інтеграція батьківського звіту (ITQOL) у стандартну програму спостереження є виправданою. Тест ITQOL дає важливу інформацію про функціональні обмеження у повсякденному житті та навантаження на сім'ю, які не завжди відображаються у коротких скринінгах.

Приблизно у третини новонароджених після ГІЕ спостерігалися відхилення від нормальної траєкторії розвитку, що підкреслює необхідність структурованого спостереження та раннього втручання. Наявність централізованого збору даних (включно з параметрами ЛГ і результатами ASQ/ITQOL) дозволить краще оцінювати довготривалі ефекти, визначати локальні фактори ризику й оптимізувати стандарти охолодження у ресурсно-обмежених умовах.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність будь-яких конфліктів інтересів і власних фінансових інтересів, які можуть бути витлумачені як вплив на результати або тлумачення рукопису.

Інформація про фінансування

Дослідження не має окремого додаткового фінансування. Робота виконана в рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії 3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету «Підходи до діагностики та лікування захворювань дитячого віку з позицій безпеки пацієнта».

Інформація про внесок кожного автора

Т. К. Мавропуло – концепція та дизайн дослідження, збір та обробка матеріалів, аналіз отриманих даних; М. В. Соломенко – збір й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

Література:

1. Catherine RC, Bhat BV, Adhisivam B, Bharadwaj SK, Vinayagam V, Chinnakali P. Neuronal biomarkers in predicting neurodevelopmental outcome in term babies with perinatal asphyxia. *Indian J Pediatr.* 2020;87(10):787-92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03283-2>. PMID: 32415664.
2. Morishetty A, Chandran R, Francis DT, Amboiram P, Balakrishnan U. Neurodevelopmental Outcome After Therapeutic Hypothermia for Perinatal Asphyxia: A Descriptive Study Using ASQ-3. *Indian J Pediatr.* 2025;92(6):654. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-025-05522-w>. PMID: 40208385.
3. Lee BL, Glass HC. Cognitive outcomes in late childhood and adolescence of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Exp Pediatr.* 2021;64(12):608-18. DOI: <https://doi.org/10.3345/cep.2021.00164>. PMID: 34044480; PMCID: PMC8650814.
4. Chawla D. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy in developing countries: current evidence. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2024;26:101507. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2024.101507>
5. Diggikar S, Krishnegowda R. Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy in Low- and Middle-Income Countries: A Literature Review. *J Trop Pediatr.* 2022;68(2): fmac016. DOI: <https://doi.org/10.1093/tropej/fmac016>. PMID: 35191983.

6. Hawkins CC, Spiegel E, Allen DD, Nesbit K. The impact of therapeutic hypothermia on developmental outcomes in lower-middle income countries: A systematic review and meta-analysis with a health equity lens. *Pediatr Neonatol.* 2025;66(6):579-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2024.09.010>. PMID: 40287349.
7. Zonnenberg IA, Koopman C, van Schie PE, Vermeulen RJ, Groenendaal F, van Weissenbruch MM. Comparison of psychomotor outcome in patients with perinatal asphyxia with versus without therapeutic hypothermia at 4 years using the Ages and Stages Questionnaire screening tool. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20(4):545-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.02.011>. PMID: 26970946.
8. Lindsay NM, Healy GN, Colditz PB, Lingwood BE. Use of the Ages and Stages Questionnaire to predict outcome after hypoxic-ischaemic encephalopathy in the neonate. *J Paediatr Child Health.* 2008;44(10):590-5. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2008.01388.x>. PMID: 19012632.
9. Raat H, Landgraf JM, Oostenbrink R, Moll HA, Essink-Bot ML. Reliability and validity of the Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQOL) in a general population and respiratory disease sample. *Qual Life Res.* 2007;16(3):445-60. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-006-9134-8>. PMID: 17111231; PMCID: PMC2792359.
10. Sweetman DU, Strickland T, Isweisi E, Kelly L, Slevin MT, Donoghue V, et al. Multi-organ dysfunction scoring in neonatal encephalopathy (MODE Score) and neurodevelopmental outcomes. *Acta Paediatr.* 2022;111(1):93-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.16111>. PMID: 34528287.
11. Sutin J, Vyas R, Feldman HA, Ferradal S, Hsiao CH, Zampolli L, et al. Association of cerebral metabolic rate following therapeutic hypothermia with 18-month neurodevelopmental outcomes after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *EBioMedicine.* 2023;94:104673. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104673>. PMID: 37392599; PMCID: PMC10338207.
12. Panda PK, Sharawat IK. Neurodevelopmental Outcome After Therapeutic Hypothermia for Perinatal Asphyxia: A Descriptive Study Using ASQ-3 – Correspondence. *Indian J Pediatr.* 2025;92(9):1034. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-025-05651-2>. PMID: 40615630.
13. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2085-92. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1112066>. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012;367(11):1073. PMID: 22646631; PMCID: PMC3459579.
14. Lah Tomulic K, Mestrovic J, Zuvic M, Rubelj K, Peter B, Bilic Cace I, et al. Neonatal risk mortality scores as predictors for health-related quality of life of infants treated in NICU: a prospective cross-sectional study. *Qual Life Res.* 2017;26(5):1361-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1457-5>. PMID: 27848129.
15. Muthusamy S, Wagh D, Tan J, Bulsara M, Rao S. Utility of the Ages and Stages Questionnaire to Identify Developmental Delay in Children Aged 12 to 60 Months: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2022;176(10):980-9. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.3079>. Erratum in: *JAMA Pediatr.* 2022;176(12):1274. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.4317>. PMID: 36036913; PMCID: PMC9425289.

CONSEQUENCES OF HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN EARLY CHILDHOOD IN CHILDREN WHO UNDERWENT THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN THE POST-ASPHYXIAL PERIOD

T. Mavropulo, M. Solomenko

**Dnipro State Medical University
(Dnipro, Ukraine)**

Summary.

Moderate and severe hypoxic–ischemic encephalopathy (HIE), even when managed with therapeutic hypothermia, carries a substantial risk of neurodevelopmental impairment in early childhood. Long-term multidisciplinary follow-up is therefore essential for infants treated with hypothermia. Early identification of developmental delay is critical for timely intervention. Formal neurodevelopmental assessments – such as the Bayley Scales of Infant and Toddler Development – are considered the gold standard; however, they are resource-intensive, costly, and require in-person evaluation. As an alternative, screening tools may be employed to identify children who require further evaluation.

. Screening instruments, such as the Ages and Stages Questionnaire, Third Edition (ASQ-3), offer a pragmatic alternative for initial risk stratification, demonstrating high specificity and positive predictive value for developmental delay. The Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQOL-97) is a validated, multidimensional parent-reported instrument for assessing health-related quality of life in children aged 2 months to 5 years, encompassing physical health, behavioural and emotional functioning, and parental impact.

The aim of the study was to evaluate neurodevelopmental outcomes at 2 years of age – using validated screening tools – in children with a history of moderate or severe hypoxic–ischemic encephalopathy who received whole-body surface cooling (non-device-mediated therapeutic hypothermia) in the post-asphyxial period and showed no overt adverse neonatal outcomes.

Materials and methods. The study cohort comprised 18 children who underwent therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. The control group consisted of 22 age-matched children without evidence of birth asphyxia. Developmental status was assessed using the ASQ-3, which categorises performance as normal (white zone) or delayed (gray/black zone) across five domains: communication, gross motor, fine motor, problem solving, and personal–social skills – based on parental report. Health-related quality of life was evaluated using the ITQOL-97 (Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire, 1997), adapted for use in children aged 2 months to 5 years. The questionnaire was completed by parents or legal guardians under researcher supervision. Scores were analysed per domain and as a composite index (mean of all domain scores).

The study was conducted within the framework of the research project of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University: «Approaches to the diagnosis and treatment of childhood diseases from the perspective of patient safety» (State registration No. 0121U114304). Ethical approval was granted by the Institutional Ethics Committee.

Results. No statistically significant differences were found between groups (Fisher's exact test, $p > 0.05$). However, a trend toward higher rates of delay was observed in the study group for fine motor skills, problem-solving (adaptiveness), and personal–social

development. Among hypothermia-treated children, 38.9% exhibited deviations from normal white zone indicators; 5.6% fell into the delayed (black) zone specifically for fine motor and personal-social domains.

Significant intergroup differences ($p < 0.05$) were identified on the ITQOL-97 in the following domains: physical abilities and motor function, growth and development, general behaviour, and parental emotional impact and time burden.

The ITQOL-97, being a subjective, parent-reported measure, may detect subtle functional impairments – such as fatigue during play, feeding difficulties, or behavioural alterations – that are not fully captured by structured developmental screening tools.

Conclusions. These findings support the current understanding that although whole-body therapeutic hypothermia reduces the incidence of severe neurological sequelae, a subset of children exhibits residual functional challenges, more readily identified through combined use of developmental screening and quality-of-life assessment. Nearly 39% of children in the study group demonstrated developmental concerns, underscoring the necessity of structured, long-term neurodevelopmental surveillance and early rehabilitative support.

Keywords: Hypoxic-ischemic Encephalopathy; Therapeutic Hypothermia; Long-term Outcomes; Development; Screening Scales; Newborn; Child.

Контактна інформація:

Тетяна Мавропуло – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії 3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна)

e-mail: mavropulotk@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-5631-2017>

Михайло Соломенко – педіатр, доцент кафедри акушерства, гінекології та педіатрії, Європейський медичний університет (Дніпро, Україна)

e-mail: michael18maria18@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0006-2417-38>

Contact information

Tetiana Mavropulo – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

e-mail: mavropulotk@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-5631-2017>

Mykhailo Solomenko – Pediatrician, Assistant Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology, and Pediatrics, European Medical University (Dnipro, Ukraine)

e-mail: michael18maria18@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0006-2417-38>



Надійшло до редакції 31.09.2025 р.

Підписано до друку 27.11.2025 р.